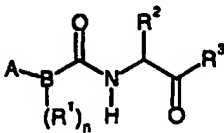




**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 209/14, 209/44, 215/06, 217/04, 401/04, 403/04, A61K 31/40, 31/44, 31/47, 31/495</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/61423</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>2. Dezember 1999 (02.12.99)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/03549</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>25. Mai 1999 (25.05.99)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>198 23 245.4      25. Mai 1998 (25.05.98)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>NEW HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>NEUE HETEROCYCLISCHE SUBSTITUIERTE AMIDE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG</b></p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to new amides of the general formula (I) and to their tautomeric and isomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, as well as possible physiologically compatible salts, where the variables have the meaning given in the description.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft Amide der allgemeinen Formel (I) und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue heterocyclische substituierte Amide, deren Herstellung und Anwendung

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Amide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen

10 Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Calcium-  
15 konzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder  $\mu$ -Calpain, das durch  $\mu$ -molare Konzentrationen von Calcium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Calcium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute werden  
20 noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen  
25 von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in. M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69  
30 und K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens  
35 (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B.Trauma), Alzheimer Krankheit usw. (siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden  
40 intrazellulären Calciumspiegeln. Dadurch werden Calcium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

45 Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul

- Hong et al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt.
- 5 Ebenso nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotrischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1996, 93,3428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fand eine
- 10 protektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Frei-
- 15 setzung von dem  $\beta$ -AP4-Protein hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 $\alpha$  wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin
- 20 wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen ( E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28.Sept., Int.J.Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).
- 25 Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt.
- Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder
- 30 peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind danach in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauch-
- 35 bar. Zu den irreversiblen Inhibitoren kann man zum Beispiel die Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Comm. 1989, 158, 432-5),  $\alpha$ -Halogenketone (H.Angliker et al., J.Med.Chem. 1992, 35, 216-20) oder Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194) zählen.
- 40 Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S.Mehdi, Tends in Biol.Sci. 1991, 16,
- 45 150-3). Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde den Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität häufig instabil sind, schnell metabolisiert werden können und zu

## 3

unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von toxischen Effekten sein können (J.A.Fehrentz und B.Castro, Synthesis 1983, 676-78.

- 5 In JP 08183771 (CA 1996, 605307) und in EP 520336 sind Aldehyde, die sich von Piperidin-4-ylcarbonsäureamiden und 1-Carbonyl-piperidin-4-ylcarbonsäurelamiden ableiten als Calpain-Inhibitoren beschrieben worden. Jedoch sind die hier beanspruchten Aldehyde, die sich von heteroaromatisch substituierten Amiden der
- 10 allgemeinen Struktur I ableiten bisher noch nicht beschrieben worden.

- Peptidische Keton-Derivate sind ebenfalls Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere Calpaine. So sind zum Beispiel
- 15 bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt, wobei die Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie  $\text{CF}_3$  aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch  $\text{CF}_3$  oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam (M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13). Über-
- 20 raschenderweise konnten bei Calpain bisher nur Keton-Derivate, bei denen einerseits  $\alpha$ -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850;
- 25 WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden (Zhaozhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80; S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R.Angelastro et al.).

30

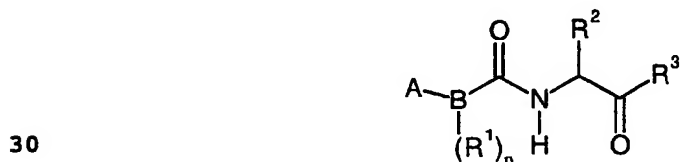
- Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester  $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$  in WO 91/09801, WO 94/00095 und 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat  $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COCOOCH}_3$  wurde in M.R.Angelastro et al.,
- 35 J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der substituierten Benzamide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

- 40 In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös zum Beispiel als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig, Substanzen, hier Calpain-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der
- 45 beschriebenen Calpain-Inhibitoren haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige

Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. R.T. Bartus et al. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994, 14, 537-544). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol, haben aber häufig Begleiteffekte  
 5 oder sind sogar unverträglich. Ein nicht-peptidischer Calpain-Inhibitor, der also ohne Hilfsstoffe wasserlöslich ist, hätte somit einen großen Vorteil. Ein solcher Inhibitor ist bisher nicht beschrieben worden und wäre damit neu.

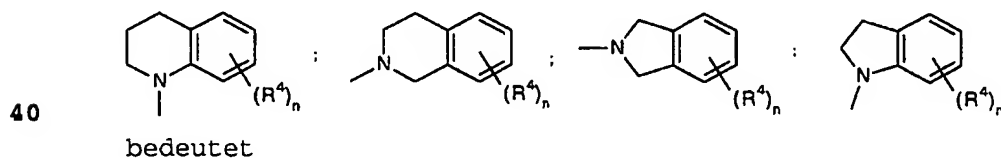
- 10 In der vorliegenden Erfindung wurden substituierte nicht-peptidische Aldehyde, Ketocarbonsäureester und Ketoamid-Derivate beschrieben. Diese Verbindungen sind neu und zeigen überraschen-  
 derweise die Möglichkeit auf, durch Einbau von rigiden struktu-  
 rellen Fragmenten potente nicht-peptidische Inhibitoren von Cy-  
 15 stein-Proteasen, wie z.B. Calpain, zu erhalten. Weiterhin sind bei den vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, die alle mindestens einen aliphatischen Amin-Rest tragen Salz-Bindun-  
 gen mit Säuren möglich. Eine Vielzahl dieser Substanzen können als 0,5 %ige Lösung Wasserlöslichkeit bei pH = 4-5 aufweisen und  
 20 damit zeigen sie das gewünschte Profil für eine intravenöse Applikation, wie sie zum Beispiel bei der Schlaganfall-Therapie erforderlich ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Amide der allgemeinen  
 25 Formel I



und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträg-  
 liche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

- 35 A kondensierte Cyclen wie



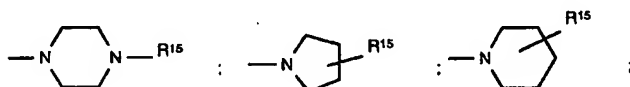
- B Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Chinolyl, Chinazyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl,  
 45 Benzofuranyl, Furanyl, und Indolyl bedeutet und

## 5

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Phenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-Phenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl-Phenyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHCO-Phenyl, CONHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und SO<sub>2</sub>-Phenyl bedeutet und

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Phenyl-, Cyclohexyl-, Pyridyl-, Thienyl-, Indolyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R<sup>1</sup> substituiert ist, und

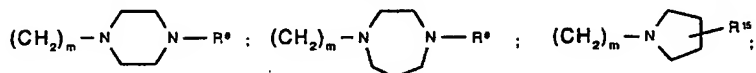
R<sup>3</sup> Wasserstoff, COOR<sup>5</sup> und CO-Z bedeutet, worin Z NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> und



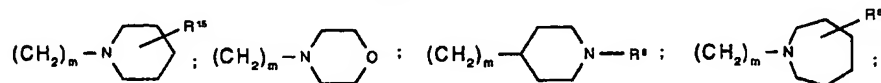
bedeutet und

20

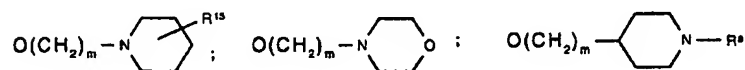
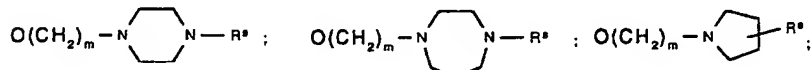
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> oder



25



30



bedeutet und

R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und

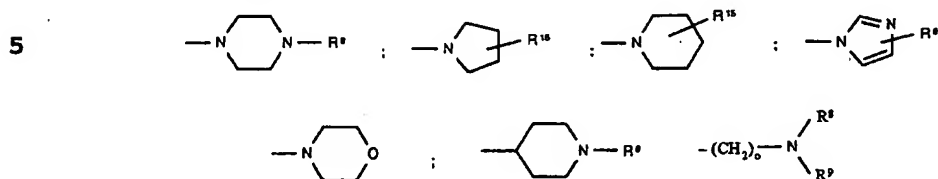
40

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet, und

45

## 6

R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenyl- oder Pyridinring, der noch einen Rest R<sup>10</sup> tragen kann, oder mit



10 substituiert sein kann, bedeutet und

R<sup>8</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und

15

R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und

20 R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und -SO<sub>2</sub>-Phenyl bedeuten kann und

25

R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

R<sup>15</sup> Wasserstoff oder die Bedeutung von R<sup>8</sup>,

30 m eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet und

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

o eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

35

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten

40 optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerbbaaren Verbindungen, zum Beispiel optisch aktiven Aminosäuren wie Phenylalanin,

45 Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.



Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Aldehyd- oder Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-

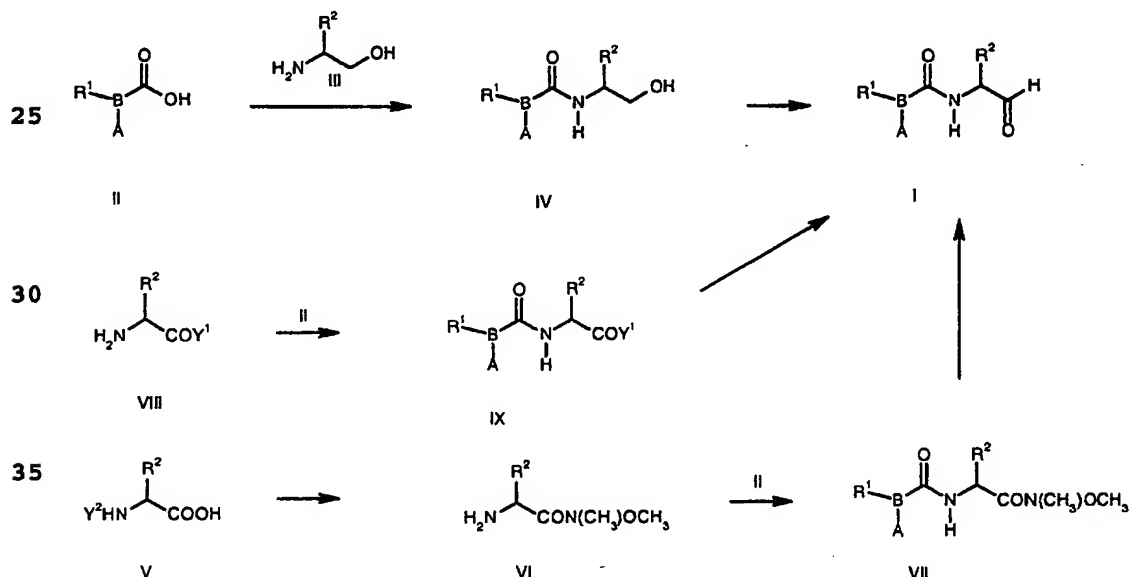
10 schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid und Kalium-

15 hydroxid.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Amide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheschema 1 skizziert wurde.

20

Syntheschema 1



40 Karbonsäuren II werden mit geeigneten Aminoalkoholen III zu den entsprechenden Amiden IV verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie,

45 4.Aufl., E5, Kap.V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von II, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe

wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden IV umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethyl-  
5 formamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

- Diese Alkohol-Derivate IV können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive  
10 Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J.Org.Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in inerten aprotischen  
15 Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/py x SO<sub>3</sub> oder DMSO/Oxalylchlorid bei Temperaturen von -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur).
- 20 Alternativ kann man die Karbonsäure II mit Aminohydroxamsäure-Derivate VI zu Benzamiden VII umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von IV. Die Hydroxam-Derivate VI sind aus den geschützten Aminosäuren V durch Umsatz mit einem Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt  
25 auch hier ein bereits beschriebenes Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe Y<sup>2</sup>, zum Beispiel Boc, erfolgt in üblicherweise, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure. Die so erhaltenen Amidhydroxamsäuren VII können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dabei benutzt  
30 man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Ether.

- Analog zum letzten Verfahren kann man auch Karbonsäuren oder  
35 Säure-Derivate, wie Ester IX (Y<sup>1</sup> = OR', SR') herstellen, die ebenfalls durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden können. Diese Verfahren sind in R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 619-26 aufgelistet.

- 40 Die Herstellung der erfindungsgemäßen heterocyclisch substituierten Amide I, eine Ketoamid- oder Ketoestergruppe tragen, kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 2 und 3 skizziert wurden.

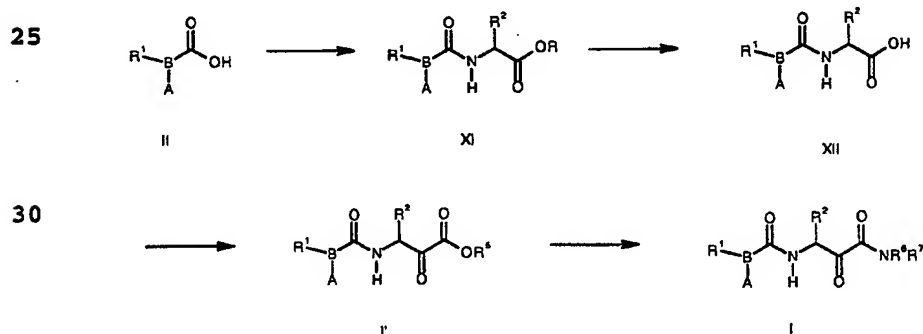
45

Gegebenenfalls werden die Carbonsäureester IIa mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkohole oder Tetrahydrofuran bei Raum-  
 5 temperatur oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren II überführt.

Diese Säuren II werden mit einem  $\alpha$ -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im  
 10 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap. V, und C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.

Zum Beispiel werden die Carbonsäuren II in die "aktivierten"  
 15 Säure-Derivate IIb =Y-COL überführt, wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt und anschließend durch Zugabe von einem Aminosäure-Derivat  $H_2N-CH(R^2)-COOR$  in das Derivat XI überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylene-  
 20 chlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

#### Syntheschema 2

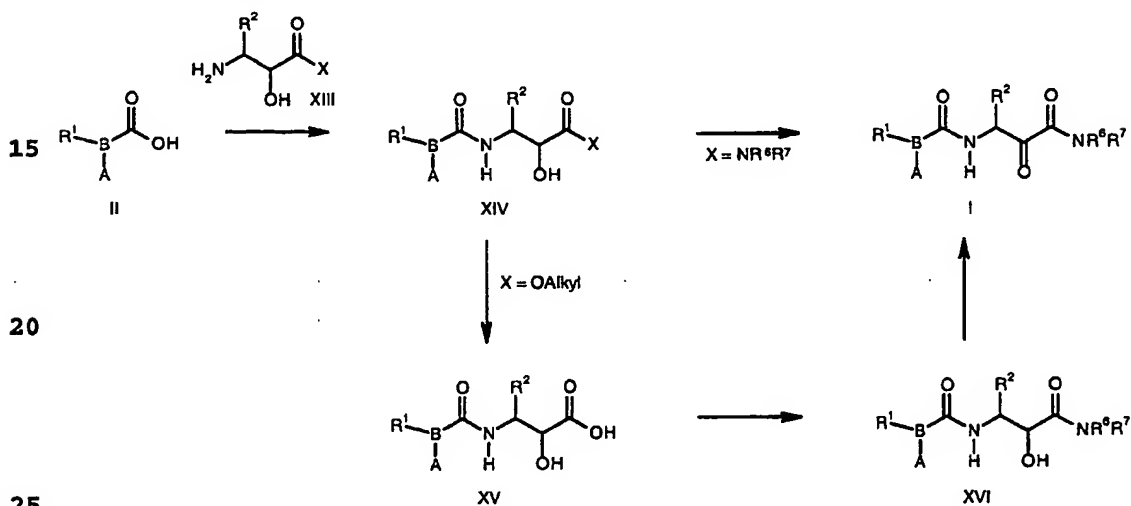


35 Die Derivate XI, die in der Regel Ester darstellen, werden analog der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketocarbonsäuren XII überführt. In einer Dakin-West analogen Reaktion werden die Keto-  
 ester I' hergestellt, wobei nach einer Methode von ZhaoZhao Li et al.. J.Med.Chem., 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird. Dabei werden  
 40 eine Karbonsäuren wie XII bei erhöhter Temperatur (50-100°C) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so erhaltene Produkt mit Basen wie Natriumethanolat in Ethanol bei Temperaturen von 25-80°C zum erfindungsgemäßen Ketoester I' umgesetzt.  
 45 Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zum Beispiel zu erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

## 10

Die Umsetzung zu Ketobenzamiden I erfolgt ebenfalls analog der Methode von ZhaoZhao Li et al. (s. oben). Die Ketogruppe in I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewissäure-Katalyse, wie zum Beispiel Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, 5 wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen in polaren Lösungsmitteln, wie Alkohole, bei Temperaturen von 0-80°C umgesetzt, wobei die Ketoamide I ( $R^3 = \text{CONR}^6\text{R}^7$ ) anfallen.

## 10 Syntheschema 3



Eine alternative Methode ist im Schema 3 dargestellt. Die Ketocarbonsäuren II werden mit Aminohydroxycarbonsäure-Derivaten XIII (Herstellung von XIII siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 30 1994, 37,2918-29 oder J.P. Burkhardt et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei Amide XIV anfallen. Diese Alkohol-Derivate XIV können zu den erfindungsgemäßen Ketocarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man 35 verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen, bevorzugt Dimethylsulfoxid/Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydro- 40 furan, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 bis 25°C, (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) benutzen.

45 Wenn XIV  $\alpha$ -Hydroxyester darstellen ( $\text{X} = \text{O-Alkyl}$ ), können diese zu Karbonsäuren XV hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in

## 11

Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden XVI erfolgt durch Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat XVI kann erneut zu  
5 erfindungsgemäßen Ketocarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

Die Herstellung der Carbonsäureester II sind teilweise bereits beschrieben worden oder erfolgt entsprechend üblicher chemischen Methoden.

10

Die A-B-Bindung wird durch Umsetzung der Halogenaromaten mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart von Kaliumcarbonat und 18-Krone-6 in DMF, THF oder BuOH durchgeführt. Die Dialkylamino-alkylsubstituenten werden durch reduktive Aminierung der Aldehyd-  
15 derivate mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart von Borhydriden, wie  $\text{BH}_3$ -Pyridin-Komplex oder oder  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  erhalten (A.F. Abdel-Magid, C.A. Maryanoff, K.G. Carson, Tetrahedron Lett. 10990, 31, 5595; A.E. Moormann, Synth. Commun. 1993, 23, 789).

20 Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen heterocyclisch substituierte Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. L.

25 Die inhibitorische Wirkung der heterocyclisch substituierte Amide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50 % der Enzymaktivität gehemmt wird ( $\text{IC}_{50}$ ). Die Amide I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I,  
30 Calpain II und Cathepsin B gemessen.

#### Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S.Hasnain  
35 et al., J.Biol.Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.  
Zu 88  $\mu\text{L}$  Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500  $\mu\text{M}$  Puffer) werden 2  $\mu\text{L}$  einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100  $\mu\text{M}$  bis 0,01  $\mu\text{M}$ ). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten  
40 bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10  $\mu\text{L}$  10 mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10 % DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405 nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden anschließend die  $\text{IC}_{50}$ 's bestimmt.

45

## Calpain I und II Test

- Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM  $\text{CaCl}_2$ , wobei das fluorogene Calpainsubstrats Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes  $\mu$ -Calpain wird aus Erythrozyten isoliert und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sephadex, Phenyl-Sephadex, Superdex 200 und Blue-Sephadex) erhält man Enzym mit einer Reinheit >95 %, beurteilt nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei  $\lambda_{\text{ex}} = 380 \text{ nm}$  und  $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$  verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12°C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der Endkonzentration 2 % nicht überschreiten soll.
- In einem Versuchsansatz werden 10  $\mu\text{l}$  Substrat (250  $\mu\text{M}$  final) und anschließend 10  $\mu\text{l}$  an  $\mu$ -Calpain (2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  final, d.h. 18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15-20 min. gemessen. Anschließend Zugabe von 10  $\mu\text{l}$  Inhibitor (50-100  $\mu\text{M}$  Lösung in DMSO) und Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min.

$K_i$ -Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt:

- (Methods in Enzymology)  $K_i = I / (v_0/v_i) - 1$ ; wobei I = Inhibitorkonzentration,  $v_0$  = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors;  $v_i$  = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht.

- Die Geschwindigkeit wird errechnet aus  $v = \text{Freisetzung AMC}/\text{Zeit}$  d.h. Höhe/Zeit.

- Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besser Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

## 13

## Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

- Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min. bei 200g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl<sub>2</sub> x 6 H<sub>2</sub>O, 0,24 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O, 12 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10<sup>7</sup>Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.
- Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2 x 10<sup>6</sup>) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit 1 µM Ionophor A23187 und 5 mM CaCl<sub>2</sub>. Nach 5 min. Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Pepstatin, 10 % Glycerin und 1 % SDS). Die Proteine wurden in einem 12 %igen Gel aufgetrennt und pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60<sup>C</sup>-src) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.
- Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: keine Spaltung) und mit Ionophor- und Calcium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100 % Spaltung) verwendet wurden. Der ED<sub>50</sub> -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion um 50 % reduziert wird.

## Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

- Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". J. Neurosci. 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder  
5 sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird  
10 durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T.Squier et al. J.Cell.Physiol. 1994, 159,  
15 229-237; T.Patel et al. Faseb Journal 1996, 590, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Calcium in Gegenwart eines Calciumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

20

#### Calcium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Calcium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen.  $10^5$  Zellen/well wurden  
25 in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5  $\mu$ M Ionophor und 5 mM Calcium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hin-  
30 zugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden später, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und  
35 Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen  
40 Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden nach den spezifischen Agonisten NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Antagonisten gegen diese Glutamat vermittelten Effekte können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt  
45 werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung gegen neurodegenerativen Krankheiten wie Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheit, neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie,



## 15

Ischämie und nach Läsionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. Arzneim.Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs of the Future 1989, 14, 1059-1071).

5

Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren

- 10 EAA (Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere(Maus) führt. Durch systemische, z.B. intraperitoneale, Gabe von zentral-wirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich diese Symptome hemmen. Da die exzessive Aktivierung von EAA-
- 15 Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirk-
- 20 samkeit der Substanzen wurde ein ED<sub>50</sub>-Wert bestimmt, bei dem 50 % der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.
- 25 Die heterocyclisch substituierten Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach
- 30 zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des
- 35 Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie
- 40 dienen. Zudem können die Amide I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

45

## 16

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

5 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

10

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen

15 verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale

20 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung  
25 eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacks-

30 verbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen

35 verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

40

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen,

45 Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

## Beispiele

## Beispiel 1

2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)nikotinsäure-[N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)]amid

a) 2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)nikotinsäureethylester

4,0 g (19,4 mmol) 2-Chlornikotinsäureethylester wurden mit  
3,2 g (19,4 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Hydrochlorid  
und 5,36 g Kaliumcarbonat in 50 ml DMF 3 h unter Rühren  
auf 110°C erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt,  
mit Ether extrahiert, die Etherphase mit Ammoniumchlorid  
gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt  
wurde chromatographisch (Kieselgel/Heptan-Essigester 20-1)  
gereinigt, wobei 4,8 g (87 %) anfielen.

b) 2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)nikotinsäure

4,8 g der Zwischenverbindung 1a wurden mit 2N Natronlauge und  
Ethanol in der Siedehitze verseift (2 h). Der Ansatz wurde  
mit Wasser verdünnt, mit Essigester extrahiert, die Wasser-  
phase sodann mit Essigsäure auf pH 4-5 angesäuert. Durch  
Absaugen des erhaltenen Niederschlags und nochmaliges Extra-  
hieren der wäßrigen Phase mit Essigester wurden insgesamt  
3,3 g (81 %) erhalten.  
Fp. 150-152°C

c) 2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)nikotinsäure-[N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)]amid

1,65 g (6,5 mmol) der Zwischenverbindung 1c wurden zusammen  
mit 1,0 ml (7,2 mmol) Triethylamin und 0,88 g (6,5 mmol)  
1-Hydroxy-1H-benzotriazol (HOBt) bei 0°C in 50 ml DMF  
vorgelegt und anschließend 1,5 g (6,5 mmol) 3-Amino-2-  
hydroxy-4-phenylbuttersäureamid-hydrochlorid, 2,7 ml  
(19,5 mmol) Triethylamin und 1,37 g (7,2 mmol) N'-(3-Di-  
methylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC)  
zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde  
mit Wasser und Ether versetzt und der Festkörper abgesaugt,  
wobei 2,4 g (85 %) anfielen.  
Fp. 237-239°C

## 18

- d) 2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)nikotinsäure-  
[N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)]amid

- 5 1,3 g (3,0 mmol) der Zwischenverbindung 1c wurden mit 1,9 ml  
(13,6 mmol) Triethylamin bei 0°C in 30 ml DMSO gelöst und  
anschließend 1,92 g (12 mmol) Pyridin-SO<sub>3</sub>-Komplex zugegeben.  
Nach Rühren über Nacht wurde verd. Natriumhydrogencarbonat-  
lösung zugefügt und mit Essigsäureethylester 3 Mal extra-  
10 hiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden nach Trocknung  
eingedampft, der Rückstand mit Methylenchlorid gerührt und  
der Festkörper anschließend abgesaugt und unter Vakuum  
getrocknet.  
Ausbeute: 400 mg (31 % d. Th.)  
Fp. 163-165°C  
15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 2,8-3,2 (6H), 4,3 (2H), 5,4 (1H),  
6,8-7,5 (11 H), 7,8-8,1 (3H), 9,0 (1H) ppm.

In analoger Weise wurden die Beispiele 2-5 hergestellt.

## 20 Beispiel 2

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-2-yl)-nikotin-  
säure-[N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)]amid

Fp. 214-216°C

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 2,7-3,5 (6H), 3,8 (6H), 4,3 (2H), 5,5 (1H),  
6,7-7,5 (9H), 7,9-8,1 (2H), 9,0 (1H) ppm.

## Beispiel 3

- 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-2-yl)nikotin-  
30 säure-[N-(1-carbamoyl-1-oxohexan-2-yl)]amid

Fp. 182°C

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 0,9-1,8 (9H), 2,8 (2H), 3,5-3,7 (8H),  
4,3 (2H), 5,1 (1H), 6,7-6,9 (3H), 7,7-8,2 (4H), 9,0 (1H) ppm.

## Beispiel 4

2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-benzoesäure-[N-(1-  
carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)]amid

- 40 Fp. 156-158°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 2,3-3,2 (6H), 4,0-4,3 (2H), 5,3 (1H),  
6,9-8,0 (15H), 10,0 (1H) ppm.

## 19

Beispiel 5

4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-nikotinnsäure-[N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)]amid

5 Fp. 160-162°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 2,7-3,5 (6H), 4,2-4,5 (2H), 5,5 (1H), 7,0-7,4 (11H), 7,9-8,1 (3H), 9,1 (1H) ppm.

Weitere Beispiele sind der folgenden Tabelle zu entnehmen (Beispiel 1-250).

15

20

25

30

35

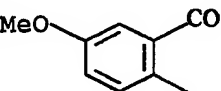
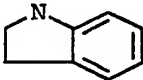
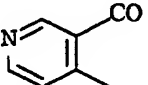
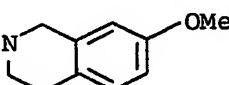
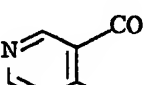
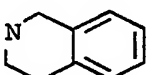
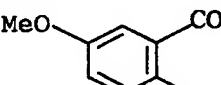
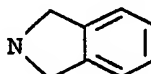
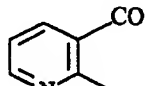
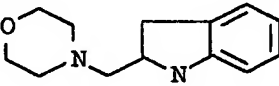
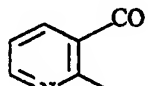
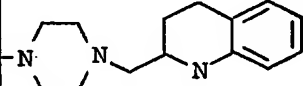
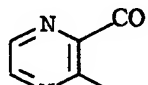
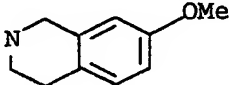
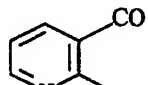
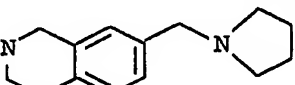
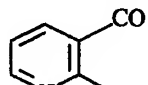
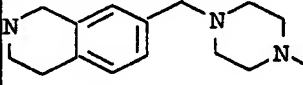
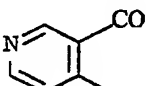
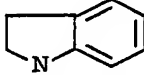
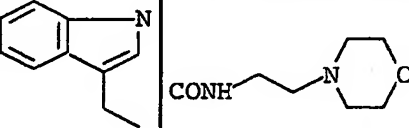
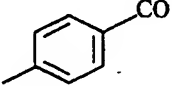
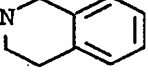
40

45

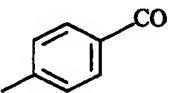
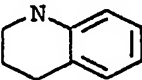
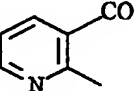
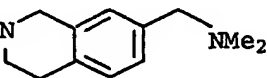
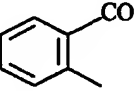
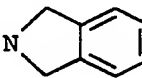
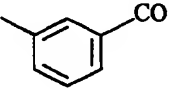
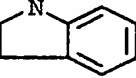
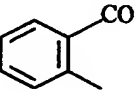
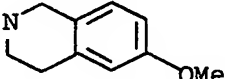
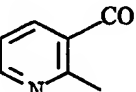
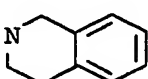
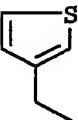
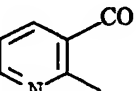
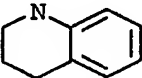
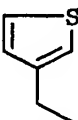
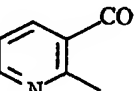
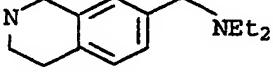
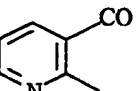
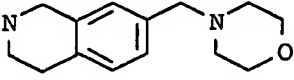
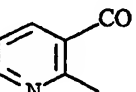
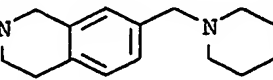
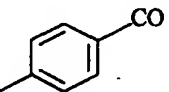
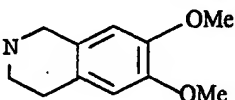
## 20

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1			Bn	CONH <sub>2</sub>
2			Bn	H
3			Bn	CONH <sub>2</sub>
4			Bn	CONH <sub>2</sub>
5			nBu	CONH <sub>2</sub>
6			Bn	H
7			nBu	CONH <sub>2</sub>
8			nBu	H
9			Bn	H
10			Bn	H
11			Bn	H

## 21

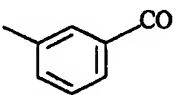
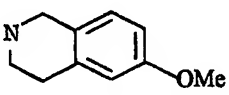
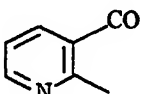
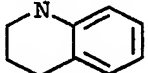
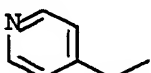
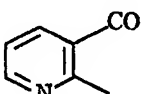
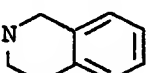
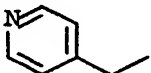
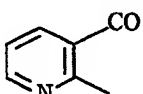
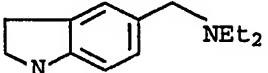
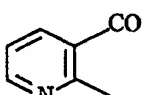
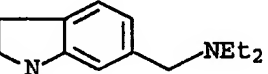
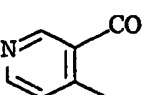
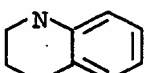
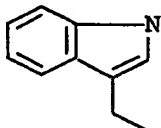
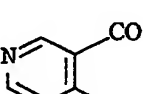
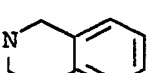
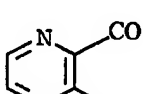
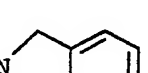
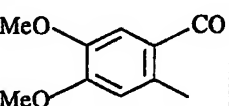
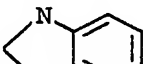
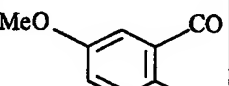
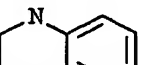
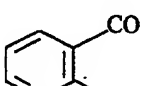
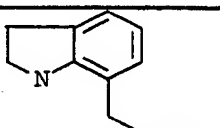
Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
12			Bn	H
13			Bn	CONH <sub>2</sub>
14			Bn	CONH <sub>2</sub>
15			Bn	H
16			nBu	CONH <sub>2</sub>
17			CH <sub>2</sub> cHex	CONH <sub>2</sub>
18			Bn	CONH <sub>2</sub>
19			Bn	H
20			nBu	CONH <sub>2</sub>
21				
22			Bn	H

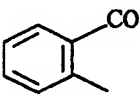
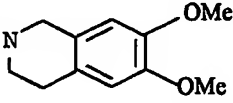
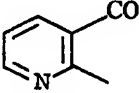
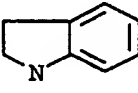

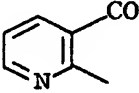
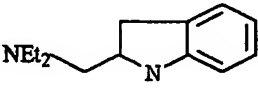
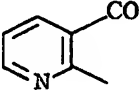
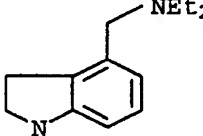
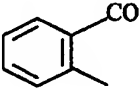
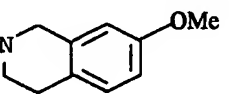
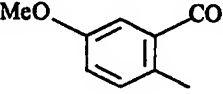
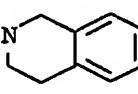
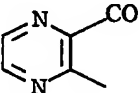
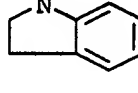
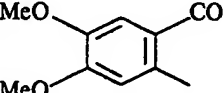
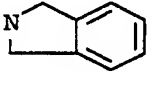
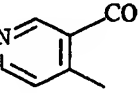
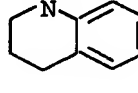
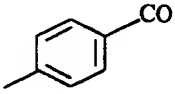
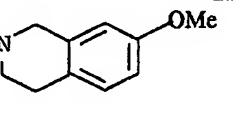
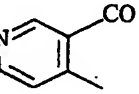
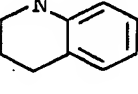
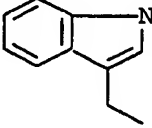
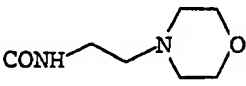
## 22

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
23			Bn	CONH <sub>2</sub>
24			nBu	H
25			Bn	CONH <sub>2</sub>
26			Bn	H
27			Bn	CONH <sub>2</sub>
28				CONH <sub>2</sub>
29				CONH <sub>2</sub>
30			CH <sub>2</sub> cHex	H
31			Bn	CONH <sub>2</sub>
32			Bn	H
33			Bn	H

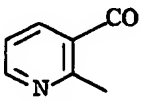
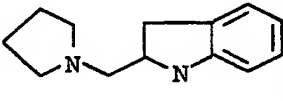
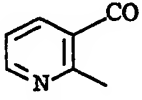
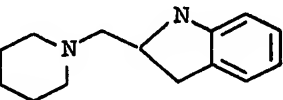
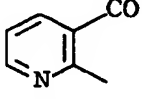
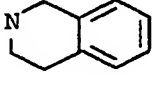
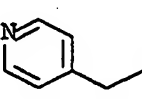
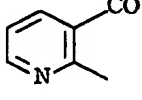
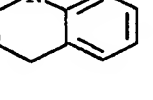
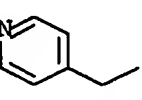
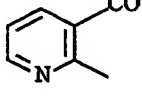
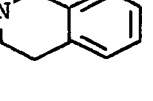
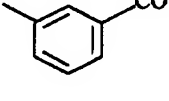
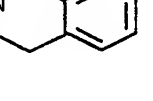
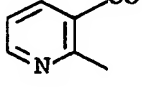
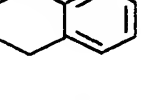
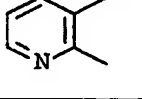
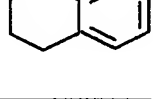
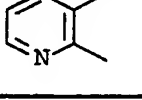
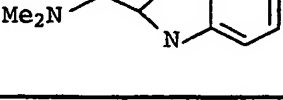
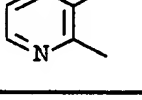
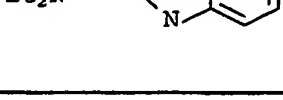
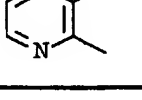
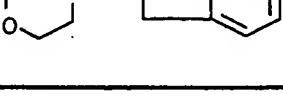


## 23

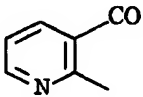
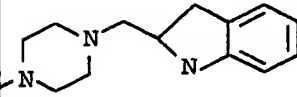
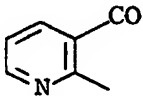
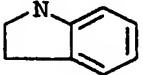
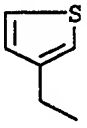
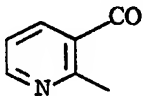
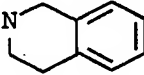
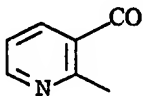
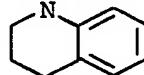
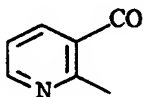
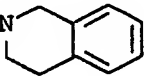

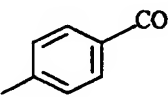
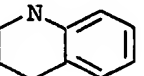
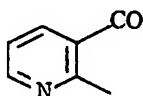
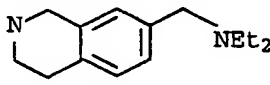
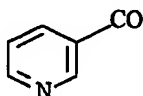
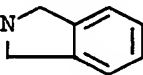
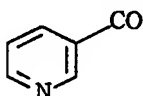
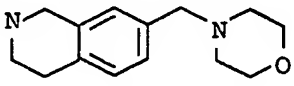
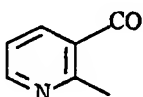
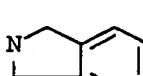
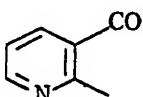
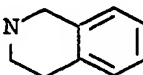

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
34			Bn	CONH <sub>2</sub>
35				CONH <sub>2</sub>
36				H
37			Bn	H
38			Bn	CONH <sub>2</sub>
39				CONH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>
40			Bn	H
41			Bn	CONH <sub>2</sub>
42			Bn	H
43			Bn	H
44			Bn	CONH <sub>2</sub>

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
45			Bn	H
46				H
47			Bn	CONH <sub>2</sub>
48			Bn	H
49			Bn	CONH <sub>2</sub>
50			Bn	H
51			Bn	CONH <sub>2</sub>
52			Bn	H
53			Bn	CONH <sub>2</sub>
54			Bn	H
55				

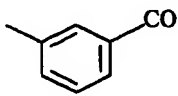
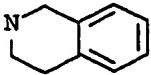
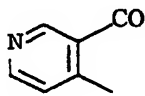
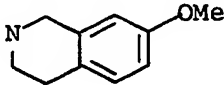
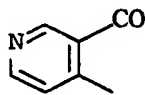
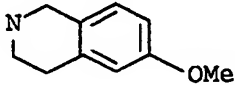
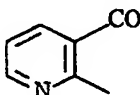
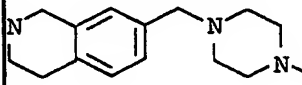
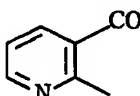
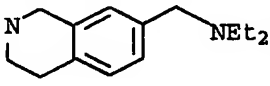
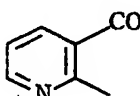
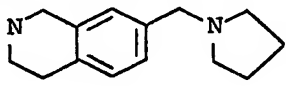
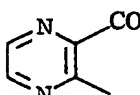
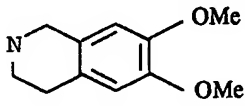
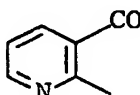
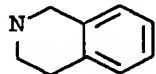
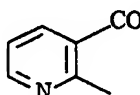
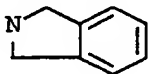
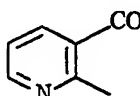
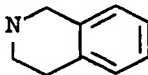
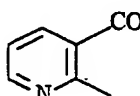
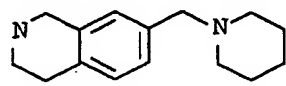
## 25

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
56			CH <sub>2</sub> cHex	H
57			CH <sub>2</sub> cHex	CONH <sub>2</sub>
58				H
59				CONH <sub>2</sub>
60			cHexCH <sub>2</sub>	H
61			Bn	CONH <sub>2</sub>
62			nBu	CONH <sub>2</sub>
63			Bn	CONH <sub>2</sub>
64			Bn	CONH <sub>2</sub>
65			CH <sub>2</sub> cHex	H
66			Bn	H

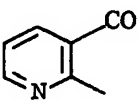
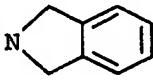
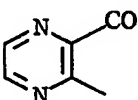
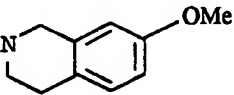
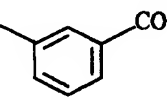
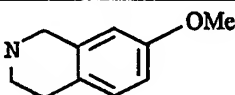
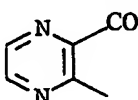
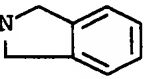
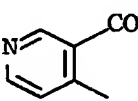
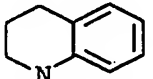
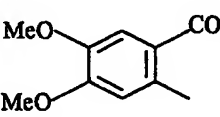
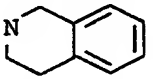
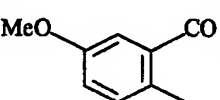
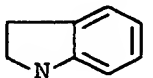
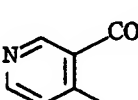
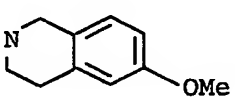
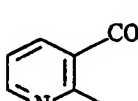
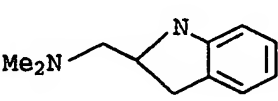
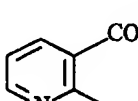
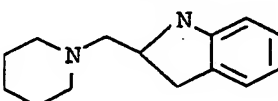
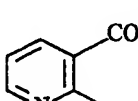
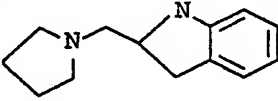
26

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
67			CH <sub>2</sub> cHex	H
68				CONH <sub>2</sub>
69			nBu	CONH <sub>2</sub>
70			cHexCH <sub>2</sub>	H
71			Bn	
72			Bn	H
73			Bn	CONH <sub>2</sub>
74			nBu	H
75			Bn	H
76			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
77			Bn	

27

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
78			Bn	H
79			Bn	H
80			Bn	CONH <sub>2</sub>
81			Bn	H
82			nBu	H
83			Bn	CONH <sub>2</sub>
84			Bn	CONH <sub>2</sub>
85			nBu	H
86			Bn	CONH <sub>2</sub>
87			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
88			Bn	CONH <sub>2</sub>

28

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
89			cHexCH <sub>2</sub>	H
90			Bn	H
91			Bn	CONH <sub>2</sub>
92			Bn	H
93			Bn	H
94			Bn	CONH <sub>2</sub>
95			Bn	CONH <sub>2</sub>
96			Bn	H
97			Bn	H
98			nBu	CONH <sub>2</sub>
99			CH <sub>2</sub> cHex	CONH <sub>2</sub>

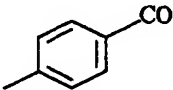
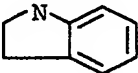
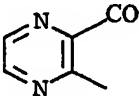
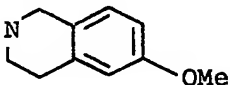
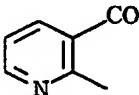
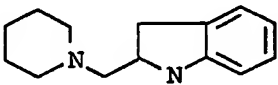
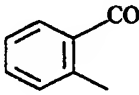
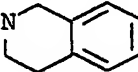
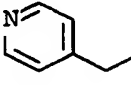
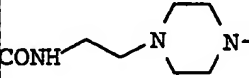
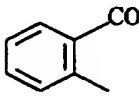
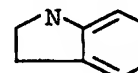
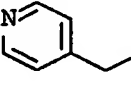
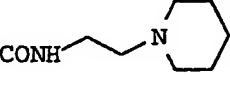
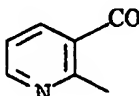
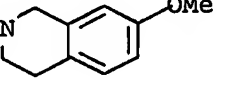
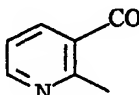
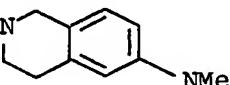
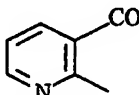
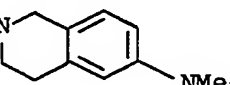

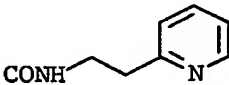
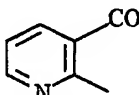
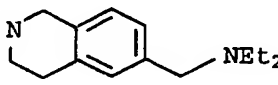
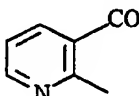
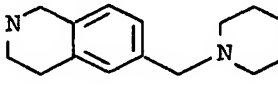
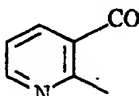
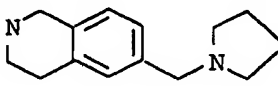
29

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
100			Bn	CONH <sub>2</sub>
101			Bn	H
102			Bn	CONH <sub>2</sub>
103			Bn	H
104			Bn	CONH <sub>2</sub>
105			Bn	CONH <sub>2</sub>
106			Bn	CONH <sub>2</sub>
107			Bn	CONH <sub>2</sub>
108			Bn	H
109			nBu	CONH <sub>2</sub>
110			CH <sub>2</sub> cHex	CONH <sub>2</sub>

## 30

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
111			CH <sub>2</sub> cHex	H
112			Bn	H
113			nBu	CONH <sub>2</sub>
114			CH <sub>2</sub> cHex	CONH <sub>2</sub>
115			nBu	CONH <sub>2</sub>
116			Bn	H
117			Bn	H
118			Bn	H
119			Bn	CONH <sub>2</sub>
120			nBu	CONH <sub>2</sub>
121			nBu	H

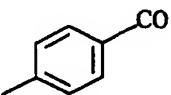
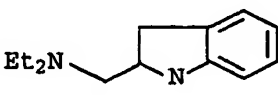
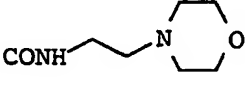
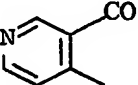
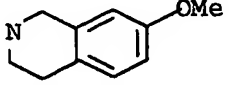
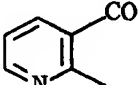
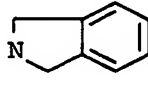
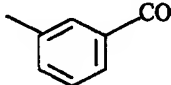
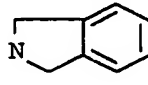
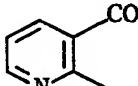
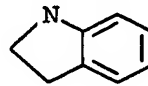
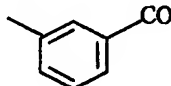
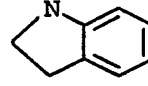
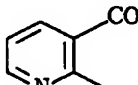
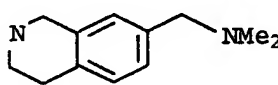
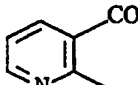
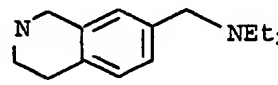
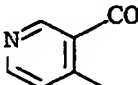
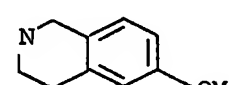
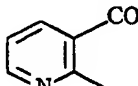
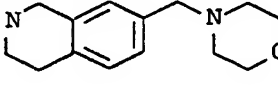
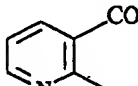
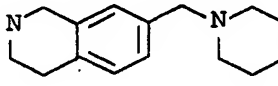


Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
122			Bn	CONH <sub>2</sub>
123			Bn	CONH <sub>2</sub>
124			nBu	H
125				
126				
127			nBu	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>
128			Bu	H
129				
130			Bn	CONH <sub>2</sub>
131			Bn	H
132			Bn	CONH <sub>2</sub>

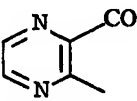
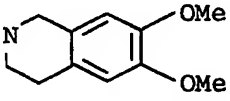
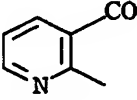
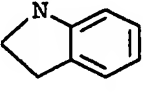
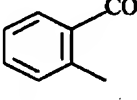
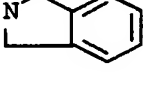
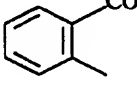
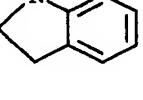
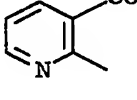
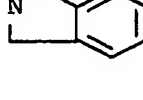
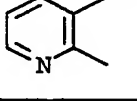
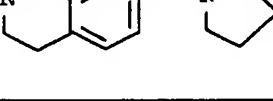
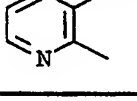
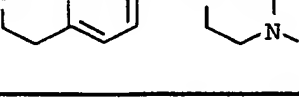
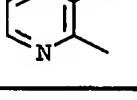
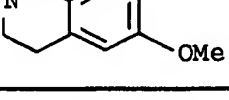
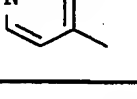
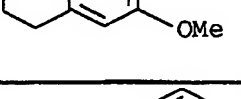
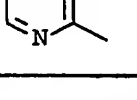
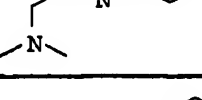
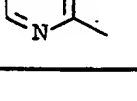
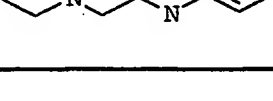
32

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
133				
134			Bn	CONH <sub>2</sub>
135			Bn	CONH <sub>2</sub>
136			Bn	CONH <sub>2</sub>
137				H
138				CONH <sub>2</sub>
139			Bn	H
140			Bn	H
141			Bn	H
142			Bn	CONH-CH2-CH2-NEt <sub>2</sub>
143			Bn	

## 33

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
144			Bn	
145			nBu	H
146			nBu	CONH <sub>2</sub>
147			Bn	H
148			Bn	CONH <sub>2</sub>
149			Bn	CONH <sub>2</sub>
150			CH <sub>2</sub> cHex	H
151			Bn	CONH <sub>2</sub>
152			nBu	H
153			CH <sub>2</sub> cHex	CONH <sub>2</sub>
154			nBu	CONH <sub>2</sub>

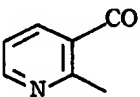
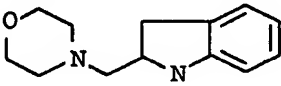
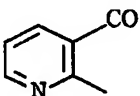
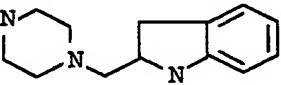
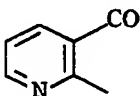
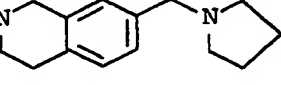
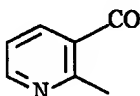
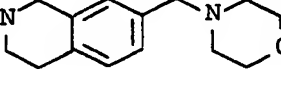
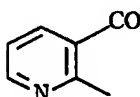
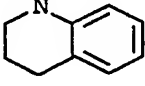
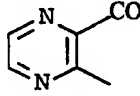
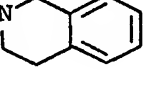
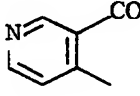
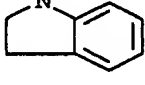
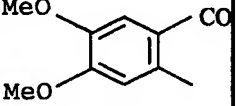
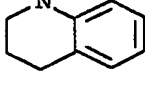
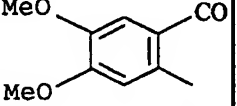
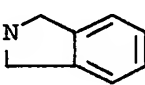
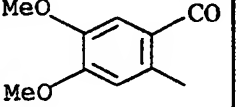
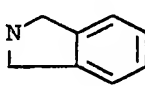
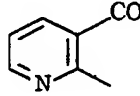
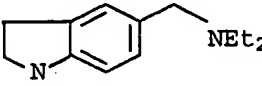
34

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
155			nBu	H
156			nBu	CONH <sub>2</sub>
157			Bn	H
158			Bn	CONH <sub>2</sub>
159			Bn	H
160			CH <sub>2</sub> cHex	H
161			Bn	CONH <sub>2</sub>
162			nBu	H
163			nBu	CONH <sub>2</sub>
164			nBu	H
165			CH <sub>2</sub> cHex	H

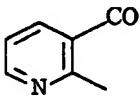
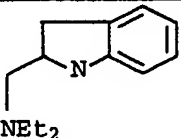
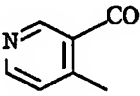
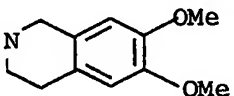
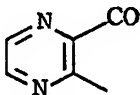
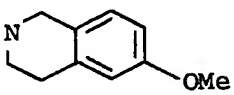
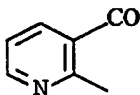
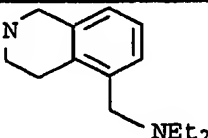
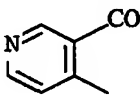
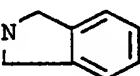
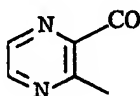
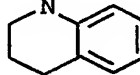
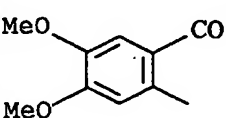
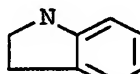
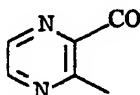
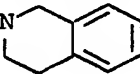
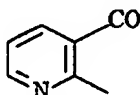
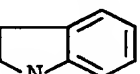
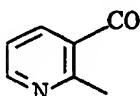
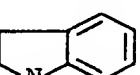
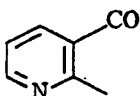
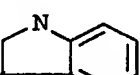
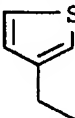
35

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
166			Bn	CONH <sub>2</sub>
167			nBu	CONH <sub>2</sub>
168			nBu	H
169			CH <sub>2</sub> CHex	CONH <sub>2</sub>
170			Bn	CONH <sub>2</sub>
171			Bn	H
172			Bn	CONH <sub>2</sub>
173			nBu	CONH <sub>2</sub>
174			Bn	H
175			CH <sub>2</sub> CHex	H
176			Bn	CONH <sub>2</sub>

36

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
177			CH <sub>2</sub> cHex	H
178			Bn	H
179			nBu	CONH <sub>2</sub>
180			nBu	H
181			Bn	CONH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
182			Bn	CONH <sub>2</sub>
183			Bn	H
184			Bn	CONH <sub>2</sub>
185			Bn	CONH <sub>2</sub>
186			CH <sub>2</sub> cHex	CONH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O
187			Bn	CONH <sub>2</sub>

37

Nr.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	$R^2$	$R^3$
188			Bn	H
189			nBu	H
190			nBu	CONH <sub>2</sub>
191			Bn	H
192			Bn	H
193			Bn	CONH <sub>2</sub>
194			Bn	CONH <sub>2</sub>
195			Bn	H
196			Bn	CONH <sub>2</sub>
197			Bn	H
198				H

38

Nr.	$(R^1)_n \cdot B \cdot CO$	A	$R^2$	$R^3$
199				H
200				CONH-
201			nBu	H
202			Bn	H
203			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
204			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
205			nBu	H
206			nBu	CONH <sub>2</sub>
207			cHexCH <sub>2</sub>	H
208				CONH <sub>2</sub>
209			Bn	H



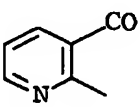
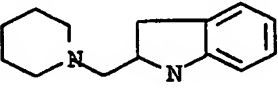
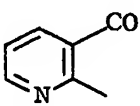
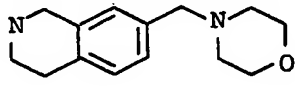
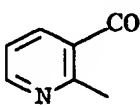
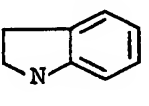
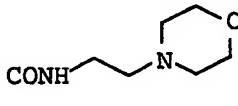
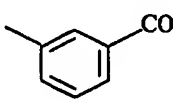
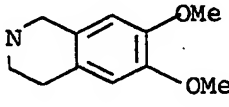
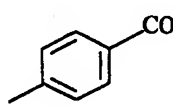
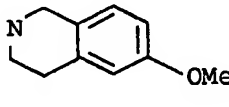
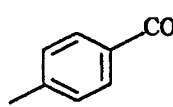
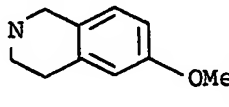
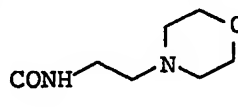
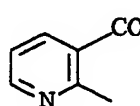
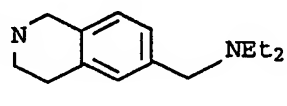
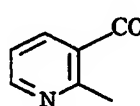
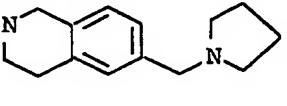
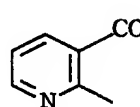
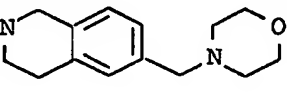
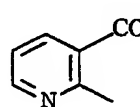
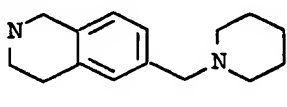
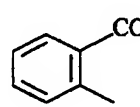
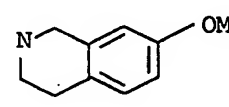
39

Nr .	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
210			nBu	H
211			Bn	H
212			cHexCH <sub>2</sub>	H
213			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
214			Bn	H
215			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
216				CONH <sub>2</sub>
217			Bn	H
218			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
219			Bn	CONH <sub>2</sub>
220			Bn	CONH <sub>2</sub>

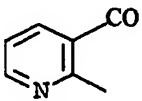
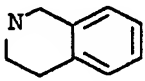
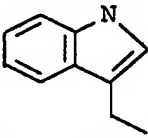
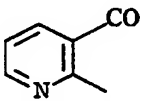
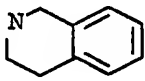
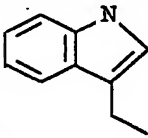
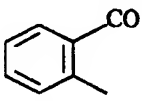
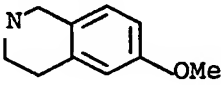
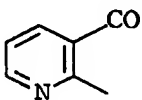
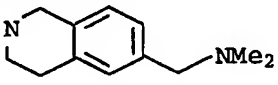
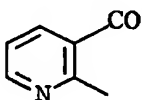
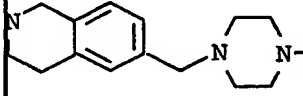
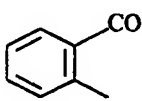
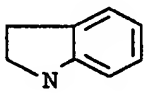
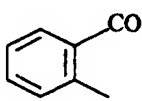
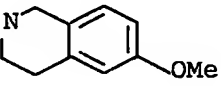
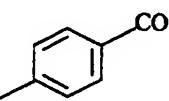
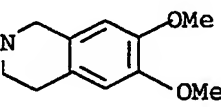
40

Nr.	$(R^1)_n-B-CO$	A	$R^2$	$R^3$
221			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
222			cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
223				H
224			Bn	CONH <sub>2</sub>
225				H
226			nBu	H
227			nBu	H
228			Bn	CONH <sub>2</sub>
229			Bn	H
230			nBu	CONH <sub>2</sub>
231			nBu	H

## 41

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
232			nBu	H
233			cHexCH <sub>2</sub>	H
234			Bn	
235			Bn	H
236			Bn	CONH <sub>2</sub>
237			Bn	
238			Bn	H
239			Bn	H
240			Bn	CONH <sub>2</sub>
241			Bn	CONH <sub>2</sub>
242			Bn	H

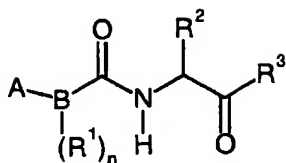
42

Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -B-CO	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
243				CONH <sub>2</sub>
244				H
245			Bn	CONH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
246			Bn	CONH <sub>2</sub>
247			Bn	H
248			cHexCH <sub>2</sub>	CONH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>
249			Bn	H
250			Bn	CONH <sub>2</sub>

## Patentansprüche

## 1. Amide der allgemeinen Formel I

5



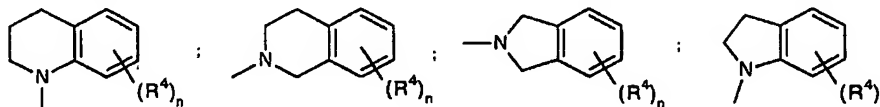
10

und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

15

A kondensierte Cyclen wie

20



bedeutet

25

B Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Chinolyl, Chinazyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Furanyl, und Indolyl bedeutet und

30

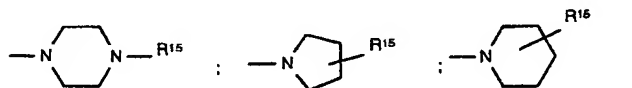
R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Phenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-Phenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl-Phenyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHCO-Phenyl, CONHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und SO<sub>2</sub>-Phenyl bedeutet und

35

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Phenyl-, Cyclohexyl-, Pyridyl-, Thienyl-, Indolyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R<sup>1</sup> substituiert ist, und

40

R<sup>3</sup> Wasserstoff, COOR<sup>5</sup> und CO-Z bedeutet, worin Z NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> und

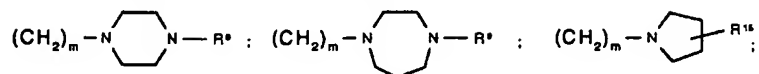


45

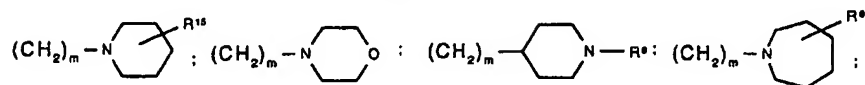
bedeutet und

## 44

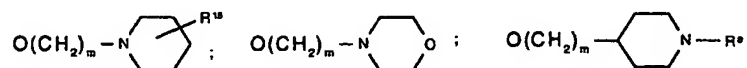
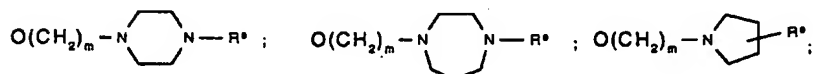
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> oder



5



10



15

bedeutet und

20

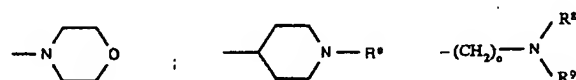
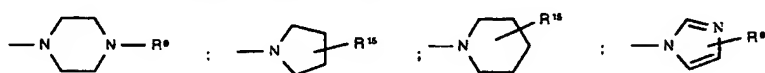
R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet, und

25

R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenyl- oder Pyridinring, der noch einen Rest R<sup>10</sup> tragen kann, oder mit

30



35

substituiert sein kann, bedeutet und

40

R<sup>8</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und

R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und

45

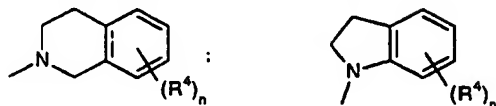
## 45

- 5      R<sup>10</sup>    Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
         -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
         CN, CONH<sub>2</sub>, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
         -NHCO-Phenyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl,  
         -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und -SO<sub>2</sub>-Phenyl bedeuten kann und
- 10      R<sup>11</sup>    Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
         R<sup>15</sup>    Wasserstoff oder die Bedeutung von R<sup>8</sup>,
- 15      m      eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet und  
         n      eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und  
         o      eine Zahl 0,1,2,3 oder 4 bedeutet.
- 20      2.    Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem  
         Anspruch 1, mit dem Unterschied, daß
- 25      B      Phenyl bedeutet und  
         R<sup>3</sup>    CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> bedeutet.
- 30      3.    Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem  
         Anspruch 1, wobei
- 35      B      Pyridyl bedeutet und  
         R<sup>1</sup>    H bedeutet und  
         R<sup>3</sup>    H bedeutet.
- 40      4.    Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem  
         Anspruch 1, wobei
- 45      B      Pyridyl bedeutet und  
         R<sup>1</sup>    H bedeutet und  
         R<sup>3</sup>    CONH<sub>2</sub> bedeutet.

5. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

A kondensierte Cyclen wie

5



bedeutet und

10

B Pyridyl bedeuten und

$R^1$  H bedeuten und

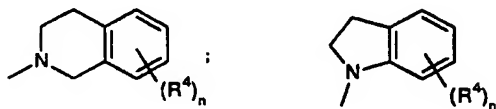
15

$R^3$  H bedeuten.

6. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

20

A kondensierte Cyclen wie



25

bedeutet und

B Pyridyl bedeuten und

$R^1$  H bedeuten und

30

$R^3$   $\text{CONH}_2$  bedeuten.

7. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Behandlung von Krankheiten.

35

8. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 als Inhibitoren von Cysteinproteasen.

9. Verwendung nach Anspruch 6 als Inhibitoren von Cysteinproteasen wie Calpaine und Cathepsine, insbesondere Calpaine I und II und Cathepsine B und L.

40

10. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.

45



11. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 5 12. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
13. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Hirnschlag und Schädel-Hirntrauma.
- 10 14. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Alzheimerschen Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 15 15. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Epilepsien.
16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus, cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.
- 20 25 17. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 30 18. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
- 35 19. Verwendung der Amide gemäß Anspruch 1-5 zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
20. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eines Amides I gemäß Anspruch 1-5.
- 40

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03549

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/14 C07D209/44 C07D215/06 C07D217/04 C07D401/04  
C07D403/04 A61K31/40 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO INC.) 30 December 1992 (1992-12-30) cited in the application page 128, line 21 - line 27; tables 8,15,16	1, 10, 11
Y	JP 08 183771 A (FUJIREBIO INC.) 16 July 1996 (1996-07-16) cited in the application column 11 -column 18	1, 10, 11
Y	-& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 199, no. 611, 29 November 1996 (1996-11-29) & JP 08 183771 A (FUJIREBIO INC), 16 July 1996 (1996-07-16) abstract	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 1999

Date of mailing of the international search report

02/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat' l Application No  
PCT/EP 99/03549

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	S. MEHDI: TRENDS IN BIOLOGICAL SCIENCE, vol. 16, April 1991 (1991-04), pages 150-3, XP002118554 cited in the application figure 1	1
A	WO 94 00095 A (CORTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 6 January 1994 (1994-01-06) cited in the application abstract page 58, line 15 -page 65, line 30	1, 10, 11
A	WO 92 11850 A (CORTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 23 July 1992 (1992-07-23) cited in the application abstract page 33, line 1 -page 34, line 14	1, 10, 11
A	WO 95 00535 A (ALKERMES, INC.) 5 January 1995 (1995-01-05) cited in the application claims 3-5; table I	1, 10, 11
A	WO 92 12140 A (GEORGIA TECH RESEARCH CORP.) 23 July 1992 (1992-07-23) cited in the application abstract; claims 6-16 page 24, line 24 -page 26, line 16	1, 10, 11
A	S. L. HARBESON ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 18, 1994, pages 2918-29, XP000565669 cited in the application tables 1-3	1, 10, 11
A	Z. LI ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 22, 1993, pages 3472-80, XP000565670 cited in the application tables I, II	1, 10, 11
A	M. R. ANGELASTRO ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, 1990, pages 11-13, XP002058114 cited in the application Schema I; Table 1	1
A	J. P. BURKHART ET AL.: TETRAHEDRON LETTERS, vol. 29, no. 28, 1988, pages 3433-6, XP002118555 cited in the application Page 3434, Compound 7	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 99 /03549

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
1. Observation: Although Claims Nos. 7-9, 12, 19 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03549

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 520336	A	30-12-1992	JP 5163221 A CA 2071621 A,C JP 2697495 B JP 6287167 A KR 9511406 B JP 5345753 A	29-06-1993 20-12-1992 14-01-1998 11-10-1994 04-10-1995 27-12-1993
JP 8183771	A	16-07-1996	NONE	
WO 9400095	A	06-01-1994	AU 4544993 A CA 2138124 A EP 0650368 A JP 9500087 T	24-01-1994 06-01-1994 03-05-1995 07-01-1997
WO 9211850	A	23-07-1992	AU 5590596 A AU 667463 B AU 9152791 A CA 2098609 A EP 0564552 A JP 6504061 T US 5444042 A	22-08-1996 28-03-1996 17-08-1992 29-06-1992 13-10-1993 12-05-1994 22-08-1995
WO 9500535	A	05-01-1995	US 5541290 A AU 7245294 A	30-07-1996 17-01-1995
WO 9212140	A	23-07-1992	AU 654834 B AU 9155391 A CA 2098702 A EP 0564561 A JP 6504547 T US 5257901 A	24-11-1994 17-08-1992 29-06-1992 13-10-1993 26-05-1994 02-11-1993

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/03549

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/14 C07D209/44 C07D215/06 C07D217/04 C07D401/04  
C07D403/04 A61K31/40 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO INC.) 30. Dezember 1992 (1992-12-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 128, Zeile 21 - Zeile 27; Tabellen 8,15,16 ---	1,10,11
Y	JP 08 183771 A (FUJIREBIO INC.) 16. Juli 1996 (1996-07-16) in der Anmeldung erwähnt Spalte 11 - Spalte 18 Y - & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 199, no. 611, 29. November 1996 (1996-11-29) & JP 08 183771 A (FUJIREBIO INC.), 16. Juli 1996 (1996-07-16) Zusammenfassung ---	1,10,11
	---	
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Oktober 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/11/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	S. MEHDI: TRENDS IN BIOLOGICAL SCIENCE, Bd. 16, April 1991 (1991-04), Seiten 150-3, XP002118554 in der Anmeldung erwähnt Abbildung 1 ---	1
A	WO 94 00095 A (CORTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 6. Januar 1994 (1994-01-06) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 58, Zeile 15 -Seite 65, Zeile 30 ---	1,10,11
A	WO 92 11850 A (CORTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 23. Juli 1992 (1992-07-23) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 33, Zeile 1 -Seite 34, Zeile 14 ---	1,10,11
A	WO 95 00535 A (ALKERMES, INC.) 5. Januar 1995 (1995-01-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 3-5; Tabelle I ---	1,10,11
A	WO 92 12140 A (GEORGIA TECH RESEARCH CORP.) 23. Juli 1992 (1992-07-23) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 6-16 Seite 24, Zeile 24 -Seite 26, Zeile 16 ---	1,10,11
A	S. L. HARBESON ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 18, 1994, Seiten 2918-29, XP000565669 in der Anmeldung erwähnt Tabellen 1-3 ---	1,10,11
A	Z. LI ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 36, Nr. 22, 1993, Seiten 3472-80, XP000565670 in der Anmeldung erwähnt Tabellen I,II ---	1,10,11
A	M. R. ANGELASTRO ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 33, 1990, Seiten 11-13, XP002058114 in der Anmeldung erwähnt Schema I; Tabelle I ---	1
A	J. P. BURKHART ET AL.: TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 29, Nr. 28, 1988, Seiten 3433-6, XP002118555 in der Anmeldung erwähnt Seite 3434, Verbindung 7 -----	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03549

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 7-9, 12, 19 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat les Aktenzeichen

PCT/EP 99/03549

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 520336 A	30-12-1992	JP 5163221 A CA 2071621 A,C JP 2697495 B JP 6287167 A KR 9511406 B JP 5345753 A	29-06-1993 20-12-1992 14-01-1998 11-10-1994 04-10-1995 27-12-1993
JP 8183771 A	16-07-1996	KEINE	
WO 9400095 A	06-01-1994	AU 4544993 A CA 2138124 A EP 0650368 A JP 9500087 T	24-01-1994 06-01-1994 03-05-1995 07-01-1997
WO 9211850 A	23-07-1992	AU 5590596 A AU 667463 B AU 9152791 A CA 2098609 A EP 0564552 A JP 6504061 T US 5444042 A	22-08-1996 28-03-1996 17-08-1992 29-06-1992 13-10-1993 12-05-1994 22-08-1995
WO 9500535 A	05-01-1995	US 5541290 A AU 7245294 A	30-07-1996 17-01-1995
WO 9212140 A	23-07-1992	AU 654834 B AU 9155391 A CA 2098702 A EP 0564561 A JP 6504547 T US 5257901 A	24-11-1994 17-08-1992 29-06-1992 13-10-1993 26-05-1994 02-11-1993